

## IMPROVING MEDICINE FOR CEREBRAL FUNCTION, AND NUTRIENT COMPOSITION

Publication number: JP10101568 (A)

Publication date: 1998-04-21

Inventor(s): SATO NORIBUMI; TANIMOTO YOSHIHIRO; MORITA MASARU; IDOTA TADASHI +

Applicant(s): SNOW BRAND MILK PROD CO LTD +

Classification:

- international: A23L1/30; A61K31/20; A61K31/202; A61K31/70; A61P25/28; A23L1/30; A61K31/185; A61K31/70; A61P25/00; (IPC-7): A23L1/30; A61K31/20; A61K31/70

- European:

Application number: JP19960258977 1996092 7

Priority number(s): JP19960258977 1996092 7

Also published as:

JP4034370 (B2)

Abstract of JP 10101568 (A)

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain the subject medicine which can display more excellent improving effect for cerebral function and is a preventive drug from dementia and defects of memory occurring in old age, by combining a ganglioside with a polyunsaturated fatty acid. SOLUTION: This medicine contains a ganglioside (preferably ganglioside GM3) and a polyunsaturated fatty acid (docosahexaenoic acid and arachidonic acid). It is preferable that these components contain the GM3 and the polyunsaturated fatty acid in amounts of 0.2mg-500mg and 5mg-500mg, respectively, per 100g of the composition (solid form). Further, the content ratio between docosahexaenoic acid and arachidonic acid may be preferably 10:1 to 1:2. A nutritious composition containing this medicine can be orally or parenterally administered to young children, adults and further so on.

Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

Partial Translation of Japanese Unexamined Patent  
Publication (Kokai) No. 10-101568  
Publication Date: April 21, 1998  
Application No: 8-256977  
Filing Date: September 27, 1996  
Title of the Invention: CEREBRAL FUNCTION IMPROVING AGENT  
AND NUTRIENT COMPOSITION

[CLAIMS]

[Claim 1] A cerebral function improving agent comprising a ganglioside and a polyunsaturated fatty acid.

[Claim 2] A cerebral function improving agent according to claim 1, wherein the ganglioside is  $G_{M3}$ .

[Claim 3] A cerebral function improving agent according to claim 1 or 2, wherein the polyunsaturated fatty acid is docosahexaenoic acid and arachidonic acid.

[Claim 4] A cerebral function improving agent according to claims 1 to 3, comprising 0.2 mg to 500 mg of  $G_{M3}$  and 5 mg to 500 mg of the polyunsaturated fatty acid, per 100 g (solid form) of a composition.

[Claim 5] A nutrient composition having a cerebral function improving action, comprising a ganglioside, docosahexaenoic acid, and arachidonic acid.

[0006]

[Means for Solving the Problem] The present invention relates to a cerebral function improving agent comprising a ganglioside and a polyunsaturated fatty acid. In detail, the invention relates to a cerebral function improving agent, in which the ganglioside is  $G_{M3}$  and the polyunsaturated fatty acid is docosahexaenoic acid and

arachidonic acid. Furthermore, the invention relates to a nutrient composition comprising the cerebral function improving agent. The cerebral function improving agent and the nutrient composition comprising the same according to the present invention are useful as prophylaxis agents for dementia, memory impairment, etc., caused in old age.

[0017] In the case of normally aged rats, when the test was repeated four times per day over seven days, the reaction latency, which is the time until a rat reaches a goal within a pool, was generally in the range of 30 seconds (Laboratory Animal Technology and Science, 6, 13 (1995)), but the reaction latency remarkably decreased compared therewith in the group, in which the cerebral function improving agent of the present invention was fed. However, almost no effect was observed in the groups, in which a ganglioside other than  $G_{M3}$  or  $G_{M3}$  alone was fed. Further, the effect was weak in the groups, in which either DHA or arachidonic acid and  $G_{M3}$  were fed. The aforementioned results verified that a remarkable cerebral function improving effect is brought about by the cerebral function improving agent of the present invention, i.e., a combination of the ganglioside  $G_{M3}$  with DHA and arachidonic acid.

特開平10-101568

(43) 公開日 平成10年(1998) 4月21日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	F I
A 6 1 K 31/70	A A M	A 6 1 K 31/70 A A M
A 2 3 L 1/30		A 2 3 L 1/30 Z
A 6 1 K 31/20		A 6 1 K 31/20

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 5 頁)

(21) 出願番号	特願平8-256977	(71) 出願人	000006899 雪印乳業株式会社 北海道札幌市東区苗穂町6丁目1番1号
(22) 出願日	平成8年(1996) 9月27日	(72) 発明者	佐藤 則文 埼玉県川越市大字上戸253-7 パピーラ B101号
		(72) 発明者	谷本 佳博 埼玉県川越市新宿町5-11-3-209
		(72) 発明者	守田 大 埼玉県川越市南台3-13-1 秀和川越南 大塚レジデンス1105号
		(72) 発明者	井戸田 正 埼玉県川越市大字小室513-7

(54) 【発明の名称】 脳機能改善剤及び栄養組成物

(57) 【要約】

【課題】 新規な脳機能改善剤及びそれを含有する栄養組成物の提供。

【解決手段】 ガングリオシド及び多価不飽和脂肪酸からなる脳機能改善剤の提供。詳しくは、ガングリオシドがG<sub>α3</sub>、及び多価不飽和脂肪酸がドコサヘキサエン酸及びアラキドン酸である脳機能改善剤の提供。さらに、これらの脳機能改善剤を含有する栄養組成物の提供。

【効果】 本発明脳機能改善剤及びそれを含有する栄養組成物は、高齢時に引き起こされる痴呆、記憶障害などの予防剤として有用である。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 ガングリオシド及び多価不飽和脂肪酸からなる脳機能改善剤。

【請求項2】 ガングリオシドが $G_{M2}$ である、請求項1記載の脳機能改善剤。

【請求項3】 多価不飽和脂肪酸がドコサヘキサエン酸及びアラキドン酸である、請求項1又は2記載の脳機能改善剤。

【請求項4】 組成物100g(固形)あたり $G_{M2}$ を0.2mg〜500mg、及び多価不飽和脂肪酸を5mg〜500mg含む、請求項1〜3記載の脳機能改善剤。

【請求項5】 ガングリオシド、ドコサヘキサエン酸、及びアラキドン酸を含有する脳機能改善作用を有する栄養組成物。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、ガングリオシド及び多価不飽和脂肪酸からなる脳機能改善剤に関する。詳しくは、ガングリオシドが $G_{M2}$ 、多価不飽和脂肪酸がドコサヘキサエン酸及びアラキドン酸である脳機能改善剤に関する。さらに、脳機能改善剤を含有する栄養組成物に関する。本発明脳機能改善剤及びそれを含有する栄養組成物は、老齢時に引き起こされる痴呆、記憶障害などの予防及び/又は治療剤として有用である。

## 【0002】

【従来の技術】近年、日本では急激な高齢化社会を迎えている。厚生省の人口動態調査・推計(厚生省人口問題研究所編集、人口統計資料集、1993)によれば、平成12年には65歳以上の高齢人口は25%を超えると予測されており、脳血管障害や痴呆症の増加が予想される。このため、これらの脳疾患の治療に脳機能改善薬(脳循環・代謝改善薬、抗痴呆薬)の研究・開発が医薬品メーカーを中心に進められており、シナリジン、シチリン、タクリンをはじめ様々な医薬品が発売されている(バイオインダストリー、11, 410, 1994)。当然のことながら、これらの医薬品は疾患を有する患者に対してのものであるが、これらの疾患を予防するという観点に於ては、日々摂取する食品類にも気を付ける必要がある。また、乳幼児期からの健康管理も今後は必要になると考えられる。しかしながら、乳幼児から老人まで手軽に飲用でき、なおかつ脳機能の低下を抑制し、機能改善効果を有する薬剤は、これまでのところほとんど開発されていない。

【0003】過去の研究で、脳機能改善効果を有する成分が多量明かにされている。しかし、食品に利用でき、なおかつ副作用がない成分になるまで程度限られてくる。例えば、レシチンなどのリン脂質、ヌクレオチドやヌクレオシドなどの核酸類が挙げられる。しかし、このような成分を摂取したとしても、顕著な効果が得ら

れるものではない。そのため、脳機能改善のために、新たな成分としてガングリオシドや多価不飽和脂肪酸に関心が集まっている。ガングリオシドは、シアル酸を含むスフィンゴ糖脂質の総称であり、スフィンゴシンと脂肪酸からなるセラミドにグルコース、ガラクトース、シアル酸などの糖が結合した成分である。また、これらのガングリオシドは、脳・神経系組織の細胞膜上に多く含まれている。生体膜には、 $G_{M1}$ 、 $G_{M2}$ 、 $G_{M3}$ 、 $G_{M4}$ 、 $G_{M5}$ 、 $G_{M6}$ 、 $G_{M7}$ 、 $G_{M8}$ 、 $G_{M9}$ 、 $G_{M10}$ 、 $G_{M11}$ 、 $G_{M12}$ などのガングリオシドが含まれているが、このように分子種が多く、多様性に富むこともガングリオシドの特徴の一つである。ガングリオシドの効果として、病原性大腸菌が腸管粘膜細胞へ付着するのを抑制する効果(Idota, T., Biosci. Biotech. h. Biochem., 59, 69 (1995))が知られている。さらに、 $G_{M1}$ がコレラ毒素を中和することや $G_{M2}$ がインフルエンザウィルスの感染を防ぐという効果(川上ら、食品と開発、30, 10 (1995))が知られており、これらの効果からカンビロバクターの感染及び感染による下痢を抑制する栄養組成物(特開平5-276894号)や、感染や下痢を防ぐためにガングリオシドを添加した粉乳類(特公6-85684号)が開示されている。さらには、末梢血リンパ球の増殖や免疫グロブリン産生を促進する作用(Kimata, Eur. J. Immunol., 24, 2910 (1993))や、マクロファージなどの分化を促進する作用(斎藤ら、日本農芸化学会誌、67, 1750 (1993))も知られている。また、ガングリオシドは脳・神経系に多いことから、神経細胞の機能への関わりが示唆されている。ガングリオシドは中枢、末梢神経の再生、促進作用を有しており(西野ら、代謝、26, 臨時増刊号、279 (1989))、そのため脳卒中、パーキンソン病、あるいはアルツハイマー型痴呆症の治療にガングリオシドが有効であるとの報告もある(Palola, Mol. Chem. Neuropathol., 21, 41 (1994)、及びSvennerholm, Life Sci., 5, 2125 (1994))。

【0004】一方、近年注目されている多価不飽和脂肪酸は、リノール酸に代表されるn-6系脂肪酸と $\alpha$ -リノレン酸に代表されるn-3系脂肪酸に分けられ、生体膜リン脂質中に多く含まれているだけでなく、プロスタグランジンやロイコトリエンの前駆体として、生命の維持、調節に関与している。また、最近の研究では、上記の多価不飽和脂肪酸が脳・神経系に多いことから、脳機能との関わりが注目を浴びている。脳中には、ドコサヘキサエン酸(DHA)やアラキドン酸が、脂肪酸当たりそれぞれ約5〜10%、10〜15%程度含まれており(Neuringer, Nutrition Reviews, 51, 238 (1995); Farquharson, ランセット日本語版、8 (1993.3))、これらの脂肪酸は脳中に、生体を構成する組織の中で最も多く含まれているのが特徴である。これらの脂肪酸と脳機能の関連では、例えばDHAをラットに摂取させると明度弁別学習能力が向上することが知られている(藤本、食の科学、161号、41 (1991))。また、NMDA

レセプターへの作用やアセチルコリン放出に関する研究もみられ、脳機能への作用機構の解明も進められている。

#### 【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明者らは、脳機能を改善する物質を天然に求め鋭意探索の結果、ガングリオンと多価不飽和脂肪酸を組み合わせて摂取することにより、該物質をそれぞれ単独に摂取した場合、あるいは従来より知られている脳機能改善物質と比べ、より優れた脳機能改善効果があることを見出した。従って本発明は、ガングリオンと多価不飽和脂肪酸からなる脳機能改善剤、及びこれを含有する栄養組成物を提供する

#### 【0006】

【課題を解決するための手段】本発明は、ガングリオンと多価不飽和脂肪酸からなる脳機能改善剤に関する。詳しくは、ガングリオンが $G_{01}$ 、及び多価不飽和脂肪酸がドコサヘキサエン酸及びアラキドン酸である脳機能改善剤に関する。さらに、これらの脳機能改善剤を含有する栄養組成物に関する。本発明脳機能改善剤及びそれを含有する栄養組成物は、老齢時に引き起こされる痴呆、記憶障害などの予防剤として有用である。

#### 【0007】

【発明の実施の形態】本発明に用いられるガングリオンとしては、シアル酸が1分子結合したモノガングリオン( $G_{01}$ 、 $G_{02}$ 等)、2分子結合したジシアログン( $G_{01}$ 、 $G_{02}$ 等)、3分子結合したトリシアログン( $G_{01}$ 、 $G_{02}$ 等)を挙げることができる。これらのガングリオンのうち、 $G_{01}$ が最も好適に用いられる。本発明に利用する $G_{01}$ の調製法については、これらが脳・神経系細胞に多く含まれていることから、哺乳類の脳から抽出することができる、あるいは特開平5-279379号に示されるように、乳由来のガングリオン $G_{01}$ を加水分解することによって大量の $G_{01}$ を調製する方法を利用できる。乳由来のガングリオン $G_{01}$ を加水分解することによって大量の $G_{01}$ を調製する方法は、特開昭63-269992号にあるように、 $G_{01}$ を大量調製し、これにシアリダーゼを作用させるあるいは酸で脱シアリ化することによって、 $G_{01}$ を大量に調製することができる。本発明に用いる多価不飽和脂肪酸としては、炭素数18以上で二重結合を3個以上有するものであればよいが、好ましくはDHA、EPA、 $\alpha$ -リノレン酸、 $\gamma$ -リノレン酸、ジホモ- $\gamma$ -リノレン酸、アラキドン酸、特に好ましくはDHA及びアラキドン酸が用いられる。これらの脂肪酸の供給源としては、ワカ油やマグロ油などの魚油、エゴマ油、大豆油、シソ油、ナタネ油、月見草油、ボラージ草油、さらには微生物や藻などを利用した多価不飽和脂肪酸含量を高めた油脂、卵黄レチンなどのリン脂質などが用いられる。 $G_{01}$ は、組成物100g(固形)あたり好ましくは0.5〜500mg、特に好

ましくは組成物100g(固形)あたり1〜50mg加える。DHA及びアラキドン酸は、好ましくは組成物100g(固形)あたり5〜500mg、特に好ましくは組成物100g(固形)あたり25〜100mg加える。この時、DHA及びアラキドン酸の含有比は、好ましくは10:1〜1:2、特に好ましくは2:1〜1:1の比率が良い。また、本発明の脳機能改善剤の効果をより一層高めるために、レチンなどのリン脂質、ヌクレオチドなどの核酸類など他の成分を組み合わせても良い。

【0008】本発明脳機能改善剤を含有する栄養組成物は、乳幼児から成人、さらには老人に対し、経口又は非経口的に投与することができる。経口的に投与する場合、その形態は特に限定されないが、適当な賦形剤や担体を用いて錠剤、カプセルなどに、あるいは乳児用調製乳、フォローアップミルク、成熟児用調製乳などの育児用調製乳、各種病態に含させた未熟児用調製乳や特殊疾患用調製乳、あるいは経口・経腸栄養剤などに添加することができる。この時、多価不飽和脂肪酸が酸化に対して不安定であるので抗酸化剤を使用することができる。又、魚油などは特有の臭気を有するので、マスキング剤やフレーバー等を用いても良い。本発明脳機能改善剤を含有する栄養組成物の中で、特に乳児用調製乳について以下に詳述する。乳児用調製乳は、タンパク質、脂質、糖質、ビタミン及びミネラル類から構成される。タンパク質としては、カゼイン、乳清タンパク質濃縮物、乳清タンパク質分離物、 $\alpha$ -カゼイン、 $\beta$ -カゼイン、 $\beta$ -ラクトグロブリンや $\alpha$ -ラクトアルブミンなどの乳タンパク質分画物、大豆タンパク質、さらにはこれらの加水分解物などが用いられる。脂質としては、乳脂肪等の動物性油脂、大豆油等の植物性油脂やこれらの分別油、水添油、エステル交換油などが用いられる。糖質としては、デンプン、可溶性多糖類、デキストリン、ショ糖、乳糖、ブドウ糖、その他各種オリゴ糖などが利用できる。ビタミンとミネラルについては「日本国際酪農連盟発行、乳幼児食品を含む特殊用途食品のCODEX規格及び関連衛生作業規則、CAC/VOL.1X-第1版及びSupplement 1、2、3、4(1993)」、「食品と科学社発行、1993年版指定品目食品添加物便覧(改定第31版)(1993)」、「食品と科学社発行、届け出食品添加物・食品素材天然物便覧(第12版)(1992)」に記載されるビタミン、ミネラルが用いられる。即ち、ビタミンとして、ビタミンA、ビタミンB類、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、葉酸、パントテン酸、 $\beta$ -カロテン、ニコチン酸アミドなどが用いられる。また、ミネラルとして、カルシウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム、鉄、銅、亜鉛、ヨウ素、マンガン、セレンなどが用いられる。さらに、栄養的価値を高めるために、アルギニン、タウリンなどのアミノ酸やヌクレオチド、コレステロール

ル、ラクトフェリンなどを配合しても良い。タンパク質、脂肪、糖質、ビタミン、ミネラルの配合比率はとくに限定されないが、固形当たりそれぞれ5~40重量%、5~40重量%、30~80重量%、0.005~5重量%、0.005~5重量%とすることが好ましい。これらの成分は、通常の乳児用調製乳を製造するために一般的に用いられるものであるが、本発明のG<sub>u</sub>と多価不飽和脂肪酸を強化するために、G<sub>u</sub>含量を高めた素材や、DHA及び/又はアラキドン酸を含む油脂を混合し、均質、殺菌、濃縮することにより得られる。又、10

得られた調製乳を噴霧乾燥して粉乳としても良い。

【0009】これらの本発明脳機能改善剤を含む製剤又本

#### 錠剤の製造

ガングリオシド (G <sub>u</sub> )	0.8 g
ドコサヘキサエン酸	0.25 g
アラキドン酸	0.15 g
馬鈴薯澱粉	10 g
タルク	8.8 g
6% HPC乳糖	180 g

合計 200 g

各成分を混合し、ガングリオシド4 mg、DHA 1.2 ※【0012】

5 mg及びアラキドン酸0.75 mgを含む500 mg 【実施例2】

の錠剤400個を製造した。 ※

#### カプセル剤の製造

ガングリオシド (G <sub>u</sub> )	0.2 g
ドコサヘキサエン酸	0.3 g
アラキドン酸	0.2 g
馬鈴薯澱粉	55 g
乳糖	40 g
ヒドロキシプロピルセルロース	3 g
ステアリン酸マグネシウム	1.3 g

合計 100 g

各成分を良く混和し1号カプセルに充填し、カプセル剤300個を製造した。

【0013】

【実施例3】

#### 乳児用調製粉乳の製造・1

脱脂乳240 kgに、乳清蛋白質濃縮物7.5 kg、乳糖44 kgを溶解し、これにミネラル類と水溶性ビタミン類をそれぞれ1 kg溶解した溶液に、脂溶性ビタミン類を含む調整脂肪23.9 gを混合した。さらに、このミックス溶液に、G<sub>u</sub> 10 gとDHA、アラキドン酸含有油脂 (DHA、アラキドン酸含量は各々10%、DHA : アラキドン酸 = 1 : 1) 200 gを添加混合し、均質、殺菌、濃縮、乾燥して、粉乳100 kgを得た。粉乳中には、G<sub>u</sub> 10 gとDHA、アラキドン酸が各々20 gずつ含まれていた。

【0014】

\*は組成物は、アルツハイマー病、パーキンソン病などの老齢時に引き起こされる痴呆、記憶障害などの予防剤として投与される。これら製剤又は組成物は、主原料はほとんどのものが天然物であり、各成分については副作用がほとんど無いことが知られていることから、ヒト及び動物に対し安全に投与される。

【0010】

【実施例】以下の実施例をもって本発明をより詳細に説明するが、これらは単に例示するのみであり、本発明はこれらによって何ら限定されるものではない。

【0011】

【実施例1】

【実施例4】

#### 乳児用調製粉乳の製造・2

ホエー粉3.8 kg、乳糖100 g、水溶性ビタミン類とミネラル類各100 gを、20 kgの温湯に溶解した。これに脱脂乳3.7 kgおよび脂溶性ビタミン類を含む調整脂肪23.9 gを混合し、さらにG<sub>u</sub> 2 gとDHA、アラキドン酸含有油脂 (DHA、アラキドン酸含量は20%及び5%、DHA : アラキドン酸 = 4 : 1) 50 gを添加混合し、均質、殺菌、濃縮、乾燥して、粉乳100 kgを得た。粉乳中には、G<sub>u</sub> 2 gとDHA、アラキドン酸が10 g及び2.5 g含まれていた。

【0015】

【試験例1】

#### 脳機能改善効果試験

本発明による脳機能改善効果を、ラットを用いた動物実験で評価した。即ち、体重100~120 gのSD系雄

ラット(4週齢)にA群からG群までの餌を毎日自由摂取させ、12ヶ月後にモリス型水迷路により記憶・学習試験を実施した。各群に摂取させた餌の組成を、表1に示す。モリス型水迷路試験は、1日4回を1週間行い、28回目の試験でブル内のゴールに到達するまでの時\*

間(反応潜時)を測定し、A群からG群までの餌の影響を比較した。向、この反応潜時が短いほど、脳機能改善効果があつたものと判断できる。結果を図1に示す。

【0016】

【表1】

成分/群	A	B	C	D	E	F	G
カゼイン(g)	20	20	20	20	20	20	20
コーンスターチ(g)	58.5	58.5	58.5	58.5	58.5	58.5	58.5
シュクロース(g)	3	3	3	3	3	3	3
セルロース(g)	8	8	8	8	8	8	8
精製ラード(g)	6	6	6	6	6	6	6
ビタミンミックス(g)	1	1	1	1	1	1	1
ミネラルミックス(g)	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5	3.5
G <sub>43</sub> (mg)	-	10	10	10	10	10	10
G <sub>41</sub> (mg)	-	10	-	-	-	10	-
DHA(mg)	-	-	-	50	-	50	50
アラキドン酸(mg)	-	-	-	-	50	50	50

【0017】この結果、通常の自然老化ラットの場合、1日4回の試験を7日間繰り返すと、ブル内のゴールに到達するまでの時間である反応潜時は、通常30秒程度であるが(アニテックス、6, 13 (1995))、本発明脳機能改善剤を摂取させた群では、それよりも反応潜時は著しく低下した。一方、G<sub>43</sub>以外のガングリオシドやG<sub>41</sub>単独を摂取させた群では、ほとんど効果が認められなかった。また、DHA又はアラキドン酸単独とG<sub>43</sub>を摂取させた群でも、その効果は弱かった。以上の結果より、本発明脳機能改善剤、即ちガングリオシドG<sub>43</sub>とDHA及びアラキドン酸を組み合わせることにより、顕著\*

な脳機能改善効果が認められた。

【0018】

【発明の効果】従って、本発明によって提供される脳機能改善剤の有効性が確認された。本発明脳機能改善剤及びそれを含有する栄養組成物は、老齢時に引き起こされる痴呆、記憶障害などの予防剤として有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】実施例3における、本発明脳機能改善剤及び各種成分を含む組成物による脳機能改善効果(モリス型水迷路試験による反応潜時)を示す。

【図1】

